

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11)特許番号

特許第3193262号
(P3193262)

(15)発行日 平成13年7月30日(2001.7.30)

(24)登録日 平成13年5月25日(2001.5.25)

(51)Int.Cl.⁷
A 6 1 M 1/14 5 6 7
1/18 5 0 0
B 0 1 D 63/04
65/02 5 0 0
// D 0 1 D 5/24

F I
A 6 1 M 1/14 5 6 7
1/18 5 0 0
B 0 1 D 63/04
65/02 5 0 0
D 0 1 D 5/24 Z

請求項の数 6(全 5 頁)

(21)出願番号 特願平7-114514

(22)出願日 平成7年5月12日(1995.5.12)

(65)公開番号 特開平8-299433

(43)公開日 平成8年11月19日(1996.11.19)
審査請求日 平成10年7月9日(1998.7.9)

(73)特許権者 000003001

帝人株式会社
大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

(72)発明者 福原 聰
山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国事業所内

(72)発明者 江見 慎悟
山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国事業所内

(74)代理人 100077263
弁理士 前田 純博

審査官 稲村 正義

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 血液処理器の製造方法及び血液処理器

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】 中空纖維半透膜型血液処理器の製造方法において、該中空纖維半透膜に塩化ナトリウム、無機リン酸塩及び保護剤を付着させ、且つ実質的に乾燥状態とした該中空纖維半透膜の集束体を筒状容器に装填し、末端を樹脂によりシール固定した後、少なくとも一端を切断して該中空纖維半透膜の中空部を開口させ、ヘッダー部材を取り付けることによって血液処理器を組み立て、該血液処理器内を実質的に乾燥状態に保持した状態で放射線滅菌することを特徴とする中空纖維半透膜型血液処理器の製造方法。

【請求項2】 該中空纖維半透膜が酢化度20%以上のセルロースアセテートからなるものである請求項1記載の中空纖維半透膜型血液処理器の製造方法。

【請求項3】 塩化ナトリウム及び無機リン酸塩の総付

着量が中空纖維半透膜のみの乾燥重量に対して0.1~2.0重量%であり、且つ塩化ナトリウム及び無機リン酸塩の組成比(重量比)が50:50~95:5である請求項1又は2記載の中空纖維半透膜型血液処理器の製造方法。

【請求項4】 中空纖維半透膜型血液処理器において、該中空纖維半透膜に塩化ナトリウム、無機リン酸塩及び保護剤が付着し、塩化ナトリウム及び無機リン酸塩の総付着量が中空纖維半透膜のみの乾燥重量に対して0.1~2.0重量%であり、且つ塩化ナトリウム及び無機リン酸塩の組成比(重量比)が50:50~95:5である中空纖維半透膜型血液処理器。

【請求項5】 該中空纖維半透膜が酢化度20%以上のセルロースアセテートからなるものである請求項4記載の中空纖維半透膜型血液処理器。

【請求項6】 放射線滅菌をした請求項4又は5記載の

中空纖維半透膜型血液処理器。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、血液透析、血液濾過、血漿分離などの血液処理に用いられる滅菌された中空纖維半透膜型血液処理器の製造方法に関する。

【0002】

【従来技術】中空纖維半透膜型血液処理器の滅菌方法の一つとして放射線滅菌法がある。放射線滅菌を用いた場合、放射線による膜素材の分解、劣化が生じることが問題となる。例えば膜素材がセルロースアセテートの場合、放射線によるセルロースアセテートの分解が生じやすいため、グリセリンなどで保護したセルロースアセテート中空纖維半透膜を実質的に乾燥状態で放射線照射した後、蒸留水で抽出すると、抽出した水溶液は酸性を示す。従って、セルロースアセテート中空纖維半透膜からなり、実質的に乾燥状態で放射線照射滅菌を行った血液処理器を使用前に生理食塩水でプライミングした場合その液は酸性を示し、洗浄が不十分であれば酸性のプライミング液が体内に入る危険性があり、その対策が必要である。例えば特開平2-88074号公報には中空纖維半透膜に保護剤(可塑剤)と共に緩衝剤を付着させ、実質的に乾燥状態でγ線照射滅菌する方法が開示されている。この方法により、放射線照射後の抽出液が酸性になるのを抑えることが可能となっている。

【0003】しかしながら、該方法ではセルロースアセテート中空纖維半透膜に緩衝剤及びグリセリンなどの保護剤を付着させる工程で、緩衝剤及びグリセリンなどの保護剤を含む溶液のpHがアルカリ性を呈し、該工程においてセルロースアセテートの分解及び膜劣化を生じるとともに、その一部がセルロースに変換されて酢化度の低下を引き起こし、膜の表面電荷の変化によるタンパク質などの膜透過性能の低下が起り、好ましくない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本願発明は、第一に従来の血液処理器製造上の問題点である中空纖維半透膜への保護剤の付着工程での分解及び膜劣化を防止し、更に放射線滅菌工程後のプライミング液の酸性化、膜の分解及び劣化を防止し、血液処理器の性能を向上させることを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者は、かかる従来の問題点を解消することを目的として鋭意検討した結果、中空纖維半透膜表面に緩衝剤及び保護剤の付着処理工程において該処理混合溶液がアルカリ性を呈していたものが、従来、この溶液のpHに何ら影響しないと考えられていた中性塩である塩化ナトリウムを添加することにより処理溶液のpHを低下させることを見出した。このことにより血液処理器用の筒状容器に装填する前の中空纖維において保護剤の付着処理と同時に塩化ナトリウ

ム及び無機リン酸塩の付着処理を実施することにより、緩衝剤及びグリセリンなどの保護剤付着工程での中空纖維半透膜の素材であるセルロースアセテートの分解、膜劣化を抑制し、その指標である酢化度の低下を抑制することが出来ることを見出し、更に放射線滅菌処理工程において、実質的に乾燥状態を保持した状態で中空纖維半透膜に対して放射線滅菌を施すことが可能となり、膜劣化防止効果も併せ持つことを見出し、本発明に到達した。

【0006】本発明は、滅菌された中空纖維半透膜型血液処理器の製造方法において、該中空纖維半透膜に塩化ナトリウム、無機リン酸塩及び保護剤を付着させ、且つ実質的に乾燥状態とした該中空纖維半透膜の集束体を筒状容器に装填し、末端を樹脂によりシール固定後、少なくとも一端を切断して該中空纖維半透膜の中空部を開口させ、ヘッダー部材を取り付けることによって血液処理器を組み立て、該血液処理器内を実質的に乾燥状態に保持した状態で放射線滅菌することを特徴とする中空纖維半透膜型血液処理器の製造方法を提供するものである。

【0007】以下、本発明について更に詳細に説明する。

【0008】本発明にかかる中空纖維半透膜は、γ線などの放射線照射により酸を発生する可能性のある素材からなるものであって、例えばセルロースエステル、ポリメチルメタクリレートなどが挙げられる。本発明は特に酢化度20%以上のセルロースアセテートからなる中空纖維半透膜の場合に有効であって、その中でも酢化度30~61%の範囲であれば放射線照射による性能低下が少なく、より有利に適用可能となる。ここで酢化度とはポリマー中に占める酢酸の結合量をその重量%で示したものであり、平均酢化度を意味する。

【0009】本発明における無機リン酸塩は、目的を達成しうるものであれば特に限定されるものではなく、その具体例としてはリン酸1水素カルシウム、リン酸3カリウム、リン酸3ナトリウム、リン酸水素2カリウム、リン酸水素2ナトリウム、リン酸2水素カリウム、リン酸2水素ナトリウムなど、更にこれらの組み合わせによるものなどが挙げられる。これらのなかで特に好ましいものとしては、リン酸水素2ナトリウムが挙げられる。

【0010】塩化ナトリウム及び無機リン酸塩の総付着量としては、中空纖維半透膜のみの乾燥重量に対して0.1~2.0重量%、特に0.1~1.5重量%が好ましい。かかる範囲においては、滅菌後の膜劣化防止効果が確実に得られるのと同時に、中空纖維半透膜とシール用樹脂の接着不良によるシール不良を防止しやすい利点がある。総付着量が2.0重量%を越えると、乾燥時に塩化ナトリウム及び無機リン酸塩が析出し、過剰に中空纖維半透膜表面に付着することにより樹脂によるシール固定が困難となる。逆に総付着量が0.1%未満では滅菌後の抽出液のpHが酸性になるのを防ぎ難い問題点を有する。

【0011】塩化ナトリウム及び無機リン酸塩の組成比（重畳比）としては、50：50～95：5、特に80：20～95：5の範囲が好ましい。かかる範囲では、滅菌後の抽出液のpHが酸性になるのを防止すると共に、中空纖維半透膜に塩化ナトリウム、無機リン酸塩及び保護剤を付着させる工程で、該混合溶液のpHがアルカリ性になるのを防止し易い利点がある。

【0012】本発明における保護剤とは、中空纖維半透膜を実質的に乾燥状態にした時の膜の細孔の保護、透水性などの膜性能低下を防止する目的で付着させるものであり、グリセリン、ポリエチレングリコールなどの多価アルコールなどが好ましく、それらの中でも特にグリセリンが好ましい。かかる保護剤の中空纖維半透膜への付着量の適正範囲は半透膜の種類により異なり、その細孔空孔率の比較的低い透析膜から空孔率の高い血漿分離膜まで、その飽和付着量によって決定される。ここで膜内細孔部の全部が保護剤で置換、充填された状態が飽和付着状態であり、その時の保護剤付着量が飽和付着量である。本発明における保護剤の好ましい付着量は実質上飽和付着量未満であって、更に好ましくは中空纖維半透膜の乾燥重量に対して40～300重量%が好ましく、特に50～200重量%が好ましい。該付着量が40重量%未満では放射線による膜劣化及び乾燥時の膜の透水性などの性能低下を回避することが困難な場合がある。また飽和付着量以上に保護剤を付着させると過剰の保護剤は中空纖維半透膜の中空内表面又は外表面に液滴状に点在し、中空纖維半透膜と樹脂とのシール固定が困難になることがある。それ故、保護剤付着量の好ましい範囲の上限として300重量%が挙げられる。

【0013】本発明において、中空纖維半透膜に塩化ナトリウム、無機リン酸塩及び保護剤を付着せしめ、且つ実質的に乾燥状態にする方法としては特に限定されるものではなく、例えば所定濃度の塩化ナトリウム、無機リン酸塩及び保護剤の混合水溶液を中空纖維半透膜に付着させ、余分の水溶液をエアナイフで取り除いた後、熱風中で十分に乾燥する方法が挙げられる。ここでいう実質的な乾燥状態とは、通常は菌が増殖しにくい程度に乾燥されていることを意味し、特に中空纖維半透膜の膜壁中の細孔内全体に水分が存在する状態に達しない量であることが菌の増殖防止を確実にしやすい点から望ましい。また中空纖維半透膜をコア剤を用いた湿式紡糸などの方法で製造する場合には、コア剤を洗浄した後で塩化ナトリウム、無機リン酸塩及び保護剤を付着せしめることが好ましい。

【0014】本発明ではこのようにして得られた塩化ナトリウム、無機リン酸塩、及び保護剤を付着せしめ、且つ実質的に乾燥状態とした該中空纖維半透膜の集束体を血液処理器用の筒状容器に装填せしめ、ウレタン樹脂或いはエポキシ樹脂などの樹脂を用いて遠心成型などにより両端をシールした後、その少なくとも一端の中空纖維

半透膜を固定した樹脂とともに切断して中空纖維半透膜の中空部を開口させ、更にその開口部に血液などを分配するためのヘッダー部材を固着せしめることによって、血液処理器を組み立てる。本発明では、かかる血液処理器においてその内部を実質的に乾燥状態に保持したままポリエチレン、ポリエステルなどの袋に入れて密封した後、γ線などの放射線を照射することによって滅菌処理を行う。放射線の照射量としては、中空纖維半透膜などの血液処理器を構成する部材に悪影響を与えないで滅菌効果が得られる範囲であればよく、15～50kGyの範囲が好ましい。

【0015】

【実施例】以下に本発明の実施例を比較例と共に示すが、本発明はそれらによって限定されるものではない。

【0016】【実施例1及び実施例2】

－塩化ナトリウム、リン酸水素2ナトリウムの総付着量の検討－

セルロースジアセテート（平均重合度：260、酢化度53.8%）のフレ克斯、ポリエチレングリコール（平均分子量400）、ジグリセリン、1,4-ブタンジオールからなる混合物を加熱溶融し、二重管ノズルの外管から押し出し、内管から芯材として窒素ガスを同時に吐出し、200m/minで巻き取り、内径200μm、外径230μmの中空纖維原膜を得た。この原膜を80℃の温浴に30秒間浸漬処理し、続いて塩化ナトリウム及びリン酸水素2ナトリウムの5.5重量%グリセリン混合水溶液に1分間浸漬後、膜外表面に付着した過剰のグリセリンを圧空で除去、熱風で乾燥し、セルロースジアセテートの中空纖維半透膜を得た。この時、塩化ナトリウム及びリン酸水素2ナトリウムの水溶液の濃度を下表記載の如く変えることにより、乾燥後の中空纖維半透膜のみの重量に対する塩化ナトリウム及びリン酸水素2ナトリウムの総付着量を約1.0重量%（＝実施例1）及び約0.3重量%（＝実施例2）となるように調製した。この時の混合溶液のpHと膜劣化の指標であるセルロースジアセテートの酢化度を表1に示した。この中空纖維半透膜の半透膜を長さ27cmに切断したものを約12,000本束ね、ポリカーボネイト樹脂の筒状ケースに収納し乾燥した後、両端をポリウレタン樹脂で固定後切断し、さらにヘッダー部材を取り付け、血液透析器を組み立てた。その後、ポリエチレン袋に密封し、カートンケースに梱包した。この状態で22kGyのγ線を照射し、滅菌処理を行った。照射後、中空纖維半透膜を約2cmに切断したもの1.5gに蒸留水150mlを加え、70℃、1時間加温し、試験液とする。該試験液及び使用した蒸留水それぞれ20mlに1g/Lの濃度の塩化カリウム水溶液を1ml加えた溶液のpHを測定し、両液のpH差（ΔpH）を算出した結果、表1の結果を得た。透析型人工腎臓装置承認基準ではこのΔpHが1.5未満であることが必要であり、1.5以上は血液処理

器としては好ましくない。

【0017】この結果、塩化ナトリウム、リン酸水素2ナトリウム及びグリセリンの混合水溶液のpHが8付近となり、セルロースジアセテートの分解、膜劣化が抑え

られ、酢化度の減少が抑制された。またpH差も基準内であった。

【0018】

【表1】

	NaCl濃度 (重量%)	Na ₂ HPO ₄ 濃度 (重量%)	NaCl・Na ₂ HPO ₄ 総付着量 (重量%)	混合水溶液 pH(50°C)	酢化度	Δ pH	備考
実施例1	0.87	0.13	1.04	8.19	53.51	1.03	
実施例2	0.261	0.038	0.28	8.13	53.46	1.32	
比較例1	0	0.3	0.28	8.73	52.00	1.22	
比較例2	0	0	0	6.84	53.68	1.66	
比較例3	0.087	0.013	0.06	8.16	53.53	1.50	
比較例4	2.01	0.30	2.34	8.17	53.50	0.39	ウレタン部の 接着不良 発生

【0019】【比較例1】実施例1での5.5重量%グリセリン混合水溶液浴でのセルロースジアセテート中空纖維半透膜を処理する工程で、リン酸水素2ナトリウム濃度が0.3%であるグリセリン水溶液浴で処理した結果、ΔpHは基準内であったが、酢化度が減少しており、セルロースジアセテートの分解、膜劣化が生じた。

【0020】【比較例2】実施例1での5.5重量%グリセリン混合水溶液浴でのセルロースジアセテート中空纖維半透膜を処理する工程で、塩化ナトリウム、リン酸水素2ナトリウムを共に含まないグリセリン水溶液浴で処理した結果、酢化度は原料のフレークスと変わらず、セルロースジアセテートの分解、膜劣化は起きないが、ΔpHは基準外の結果となった。

【0021】【比較例3】実施例1の5.5重量%グリセリン混合水溶液浴でセルロースジアセテート中空纖維半透膜を処理する工程で、塩化ナトリウム及びリン酸水素2ナトリウム総付着量が0.1重量%となるように塩化ナトリウム及びリン酸水素2ナトリウムの濃度を変え、

血液処理器を得た。その結果、塩化ナトリウム及びリン酸水素2ナトリウム総付着量が本願特許請求の範囲よりも少なくてセルロースジアセテートの分解、膜劣化は起らなかったが、ΔpHが高く基準外であった。

【0022】【比較例4】実施例1の5.5重量%グリセリン混合水溶液浴でセルロースジアセテート中空纖維半透膜を処理する工程で、塩化ナトリウム及びリン酸水素2ナトリウム総付着量が2.3重量%となるように塩化ナトリウム及びリン酸水素2ナトリウムの濃度を変え、血液処理器を得た。その結果、塩化ナトリウム及びリン酸水素2ナトリウム添加の混合水溶液のpHは低下し、膜劣化は抑えられたが、ウレタン樹脂と中空纖維半透膜との接着不良が発生した。

【0023】【実施例3】実施例1及び比較例1記載の血液処理器について、クリアランス測定を行い、表2の結果を得た。クリアランス測定は、血液側溶液としてデキストラン(平均分子量1万)の0.2g/L水溶液、あるいはα-ラクトアルブミン、ミオグロビン、チトクロー

ムCの0.1g/Lリン酸緩衝溶液(NaCl 9g/L, Na₂HPO₄ 3.7g/L, KH₂PO₄ 7.9g/L)を用い、中空糸入口側流量を200ml/分、出口側流量192ml/分で流した。それと同時に筒状ケース内に透析液の代わりにイオン交換水を500ml/分で流した。測定は37℃で実施した。クリアランス(C_L: ml/min)は次式により求めた。

$$【0024】 C_L = (Q_{Bi} \times C_{Bi} - Q_{Bo} \times C_{Bo}) / C_{Bi}$$

上式における略号は以下の通りである。

C_{Bi}: 血液側溶液の入口側濃度(g/L)

C_{Bo}: 血液側溶液の出口側濃度(g/L)

Q_{Bi}: 血液側溶液の入口側流量(g/分)

Q_{Bo}: 血液側溶液の出口側流量(g/分)

【0025】結果、糖類であるデキストランのクリアランスは、実施例1及び比較例1記載の血液処理器において差は認められないが、タンパク質であるα-ラクトアルブミン、ミオグロビン、チトクロームCのクリアランスは実施例1の血液処理器において大幅に向上了。

【0026】

【表2】

酢化度	クリアランス(ml/min)				
		デキストラン	α-ラクトアルブミン	ミオグロビン	チトクロームC
実施例1	53.51	21	45	42	36
比較例1	52.00	21	38	33	30

【0027】

【発明の効果】本発明の血液処理器の製造方法によれば、使用前に生理食塩水でプライミングした場合のプライミング液を無害化し、安全性に優れた血液処理器を提供することが出来る。またセルロースアセテートの分

解、膜劣化を防ぎ、酢化度を高く保持できるため、膜の表面電荷の変化に伴うタンパク質の膜透過性能の低下を防ぐことが出来る。更には滅菌前における血液処理器内での菌の増殖を防ぎ、バイロジエンのない血液処理器が容易に得られる。

フロントページの続き

- (56) 参考文献
- 特開 平2-88074 (JP, A)
 - 特開 平4-33657 (JP, A)
 - 特開 平2-268767 (JP, A)
 - 特開 昭62-74364 (JP, A)
 - 特開 平5-192397 (JP, A)

(58) 調査した分野(Int. Cl. 7, DB名)

- A61M 1/14 567
- A61M 1/18 500
- B01D 63/04
- B01D 65/02 500
- D01D 5/24